Münster 1935 No 14 Phil DiSS

Versuche zur Synthese von Abführmitteln

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität zu Münster in Westf.

vorgelegt von
Berta Filmer
aus Essen

1935
Buchdruckerei Heinrich Pöppinghaus o. H.-G., Bochum-Langendreer.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1934.

Dekan: Herr Prof. Dr. A. Baumstark.
Referent: Herr Prof. Dr. H. P. Kaufmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Allgemeiner Teil.

Die Abführmittel gehören zu den ältesten und am häufigsten gebrauchten Arzneistoffen. Die Natur liefert sie in zahlreichen pflanzlichen Drogen, die zum Teil in die Pharmakopöen übergegangen sind. Ihre Einteilung erfolgt zweckmäßig auf Grund der Art ihrer pharmakologischen Wirkung. Neben den salinischen Abführmitteln (z. B. Glaubersalz und Bittersalz), die im ganzen Darm die Resorption der flüssigen Bestandteile des Speisebreies verhindern, unterscheidet Penzoldt[1]) Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dünndarm und solche mit gleicher Wirkung auf den Dickdarm. — Salinische Abführmittel und pflanzliche Drogen haben bis in die neuere Zeit den Bedarf an Abführmitteln gedeckt. Erst verhältnismäßig spät hat die Arzneimittelsynthese auf diesem Gebiete den Arzneischatz bereichert. Das bereits 1871 von A. v. Baeyer[2]) dargestellte Phenolphthalein wurde von Z. v. Vamossy[3]) im Jahre 1902 in die Therapie eingeführt. Später synthetisierte man eine Reihe von Abführmitteln der Oxyanthrachinonreihe z. B. das 1,8-Dioxyanthrachinon (Istizin), das Diacetat des 1,2,7-Trioxyanthrachinons (Purgatin), sowie das unter dem Namen Exodin bekannte Gemisch von Acetylrufigallussäurepentamethyläther und Diacetylrufigallussäuretetramethyläther. Vor einigen Jahren ist das 0,0'-Diacetyldiphenolisatin (Isacen) als Abführmittel erkannt worden, das sich bewährt[4]).

Eine Substanz, die als Laxans brauchbar ist, darf die Magenschleimhaut nicht angreifen, sondern soll erst im Darm unter den dort vorhandenen Bedingungen zur Wirkung kom-

---

[1]) Münch. Med. Wochenschr. 71 S. 33—35 (1924); Dtsch. Med. Wochenschr. 50 S. 90—101 (1924).

[2]) Liebigs Annalen 202 S. 66 (1880).

[3]) Therapie d. Gegenw., 1902, S. 201.

[4]) Schw. Med. Wochenschr. 55 Nr. 1 (1925); 56 Nr. 46 (1926); 57 Nr. 43 (1927); Klin. Wochenschr. 4 Nr. 45 (1925); 6 Nr. 16 (1927); Therapie d. Gegenw. 1927 Nr. 2; Nr. 4; Dtsch. Med. Wochenschr. 52 S. 32 (1926); Med. Klin. 1927 Nr. 27; 1928 Nr. 37.

men. Im Dünndarm sind abgesehen vom alkalischen Darmsekret die Galle und das fettspaltende Pankreasferment wirksam, im Dickdarm finden außerdem durch Fäulnisbakterien bedingte Umsetzungen statt, namentlich Reduktionen. Ferner dürfen Abführmittel nicht resorbiert werden. Unerwünschte Nebenwirkungen des Phenolphthaleins, die zur Schädigung der Niere führen, sind dadurch verursacht, daß das Phenolphthalein nicht vollständig mit dem Kot ausgeschieden wird, sondern zu einem nicht unbeträchtlichen Teil — etwa 15 % — infolge Resorption durch die Darmwand hindurch in den Blutkreislauf gelangt. Man hat deshalb oft vor dem Gebrauch des Phenolphthaleins gewarnt[5]). Neuerdings versucht man es zu entgiften, indem man es in einer Paraffinemulsion suspendiert zur Anwendung bringt. Durch die Umhüllung der fein verteilten Phenolphthaleinteilchen mit dem körperfremden und gleichzeitig koterweichenden Paraffin soll die Resorption des Phenolphthaleins herabgesetzt werden. Auch das 1,8-Dioxyanthrachinon (Istizin) darf nicht allzu ausgiebige Anwendung finden[6]), da hier ebenfalls unangenehme Nebenerscheinungen beobachtet werden.

Die Synthese neuer Mittel ist deshalb schwierig, weil die Frage der Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung gerade bei den Abführmitteln schwer zu beantworten ist. Wirksame Gruppen sind bisher mit Sicherheit noch nicht erkannt. Tschirsch fand[7]), daß bei den Emodinen der Methylanthrachinonkern die Abführwirkung verursacht. Ferner soll die Stellung der Hydroxyle sowie ihre Zahl von Einfluß sein, sodaß mit Zunahme dieser Gruppen die Wirkung sich verstärkt. Vieth[8]) erkannte dagegen, daß der Methylgruppe im Anthrachinonkern keine Bedeutung zukommt, da auch nicht methylierte Anthrachinonderivate abführend wirken. Guggenheim[9]) geht von ganz anderen Überlegungen aus. Er ist der Ansicht, daß in den Oxyanthrachinonen und in den Laxantia vom Typus des Phenolphthaleins die Hydroxylgruppen die Darmschleimhaut reizen und auf diese Weise die Darmentleerung hervorrufen. Dieser Hypothese steht entgegen, daß eine Anzahl

---

[5]) Formul. Mag. Germ. 1927 S. 88; Münch. Med. Wochenschr. 66 S. 1294 (1918); 71 S. 33 (1924); Dtsch. Med. Wochenschr. 35 Nr. 1 (1909).

[6]) Münch. Med. Wochenschr. 75 S. 949.

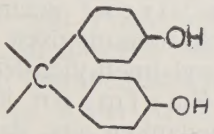
[7]) Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. Bd. 290 S. 630 (1902).

[8]) Münch. Med. Wochenschr. 35 S. 1381 (1901).

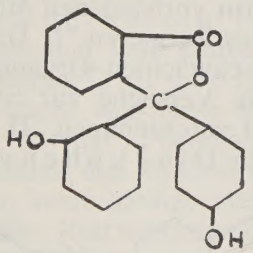
[9]) Schweiz. Med. Wochenschr. 55 Nr. 1 (1925).

O-alkylierter und O-arylierter Derivate des Diphenolisatins ebenfalls gute Abführmittel sein sollen[10]), obwohl diese Verbindungen schwer löslich und schwer verseifbar sind. Allerdings erweist sich der Phenolphthaleindimethyläther als völlig unwirksam[11]).

Um im Phenolphthalein die für die Abführwirkung wichtige Konfiguration aufzufinden, änderten H. P. Kaufmann und L. Haas[12]) systematisch die einzelnen Gruppen des Moleküls und prüften die so erhaltenen Stoffe auf ihre Wirksamkeit. Die Ergebnisse führten zu der Arbeitshypothese, daß der Bis-(oxyphenyl-)methylen-Rest



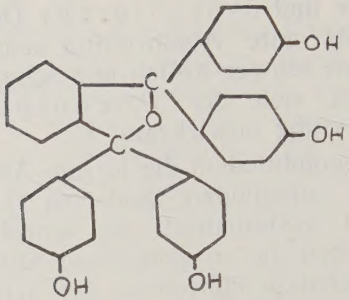
als die wirksame Gruppe dieser Verbindung zu betrachten sei. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von R. A. Hatscher, der feststellte, daß dem i-Phenolphthalein, das als Nebenprodukt bei der fabrikmäßigen Herstellung des Phenolphthaleins anfällt und das die Konstitution eines o,p-Dioxydiphenylphthalides hat,



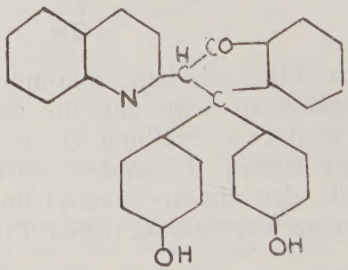
keine purgierenden Eigenschaften zukommen[13]). Es scheint somit von Wichtigkeit zu sein, daß die beiden phenolischen Hydroxylgruppen in para-Stellung zu dem Kohlenstoffatom der Methylengruppe stehen. Besonders wirksam müßte eine Verbindung sein, die den Bis-(oxyphenyl-)methylen-Rest zwei Mal enthält, z. B. eine Verbindung dieser Formel

---

10) D. R. P. 464527 Kl. 12 p.
11) Privatmitteilung des Herrn Prof. Dr. Kaufmann.
12) L. Haas, Dissert. Jena 1926.
13) Journ. Americ. Chem. Soc. 46, 2483—97 (1924).



Deren Herstellung scheint Rajendra Nath Sen und Sarbani Sahaya Guha Sircar gelungen zu sein[14]). Leider wurde der Stoff nicht pharmakologisch untersucht. Über Versuche, den Bis-(oxyphenyl-)methylen-Rest durch Substitution abzuändern, hat H. P. Kaufmann jüngst berichtet[15]). Sie gehen u. a. von dem Gedanken aus, daß es oft erwünscht ist, Laxantia anzuwenden, die neben der Abführwirkung noch andere medizinisch wichtige z. B. baktericide Eigenschaften zeigen. Da zahlreiche Krankheiten durch Autointoxikation entstehen, d. h. durch Resorption toxischer Stoffe aus dem Darminhalt, die durch Bakterientätigkeit gebildet werden, so ist es in solchen Fällen erwünscht, den Darmtraktus zu desinfizieren. Ein typisches Darmdesinfizienz ist bisher nicht bekannt; die Entfernung der im Darm vorhandenen Mikroorganismen gelingt am besten durch öfteres Purgieren[16]). Da eine solche Therapie besonders für den geschwächten Organismus nicht unbedenklich ist, wurden häufig Versuche zur Synthetisierung desinfizierender Abführmittel unternommen. H. P. Kaufmann und L. Haas schlugen ein Dioxyphenyl-Derivat des Chinolingelbs vor.



14) Quaterly Journ. Indian. Chem. Soc. 1, 151—72 (1924).
15) Arch. d. Pharm. u. Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 272, 481—502 (1934).
16) Zeitschr. für Hygiene 1892 Bd. 12.

Erschwert wird die Auswahl gleichzeitig desinfizierender Abführmittel durch die Forderung, daß bei längerem Gebrauch eine Schädigung der natürlichen Darmflora nicht eintreten soll, also eine selektive Wirkung auf pathogene Keime verlangt wird. — In dem ersten Teil der nachstehenden Untersuchungen wird die Synthese einer Anzahl neuer Stoffe beschrieben, deren pharmakologische und klinische Prüfung zur Klärung dieser Fragen beitragen soll.

Eine weitere Aufgabe erwächst der Arzneimittelsynthese in der Beseitigung unerwünschter Nebenwirkungen von Abführmitteln. Bei Verabreichung von Stoffen mit freien phenolischen Hydroxylgruppen zeigen sich häufig Reizwirkungen auf die Magenschleimhaut und das Nierengewebe z. B. beim 1,8-Dioxyanthrachinon und Phenolphthalein. Das Gleiche gilt für das Diphenolisatin, das wegen seiner Reizwirkung auf die Magenschleimhaut zur therapeutischen Anwendung nicht geeignet ist. Hier kann die in der Arzneimittelsynthese so wichtige Acylierung angewandt werden. Das 0,0'-Diacetyldiphenolisatin stellt ein wichtiges Laxans dar, das auch bei längerem Gebrauch nicht schädigend wirkt. Phenolphthalein wurde von Knoll u. Co. in Diester verschiedenartiger Säuren überführt[17]). Es entstanden die Verbindungen: Phenolphthaleindiisovalerianat, -dibutyrat, -disalicylat und -karbonat. Die Firma Riedel brachte unter dem Namen Aperitol ein Gemisch von Isovaleryl- und Acetylphenolphthalein[18]) in den Handel. Ferner wurde aus Phenolphthalein und Zimtsäure unter Mitwirkung eines Kondensationsmittels[19]) Phenolphthaleindizimtsäureester gewonnen. Alle diese Stoffe sind von mild abführender Wirkung, da das Phenolphthalein erst am Orte seiner Wirksamkeit durch den alkalischen Darmsaft regeneriert wird. Aber sie finden keine häufige medizinische Verwendung. Sie dürften zwar die Reizwirkung des Grundstoffes nicht zeigen, sind diesem aber in der Sicherheit des therapeutischen Effektes nicht ebenbürtig. Hier ist wieder ein Beispiel für die Bedeutung des Acylrestes in acylierten Heilmitteln gegeben, auf die H. P. Kaufmann wiederholt hinwies[20]). Nicht jeder Acylrest ist geeignet. Es muß vielmehr derjenige Rest gesucht

---

17) D. R. P. 212892.

18) Med. Klin. 1908 S. 1410; Pharm. Zeitg. Bd. 53 S. 582.

19) D. R. P. 216799 Zus. zu D. R. P. 212892.

20) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 55 S. 282 (1922); 56 S. 2514 (1923); Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 33 S. 120 (1924).

werden, der neben der Entgiftung eine optimale Wirkung gewährleistet. Die Verhältnisse liegen insofern ziemlich einfach, als auf die Wirkung des Gesamtmoleküls, das nicht resorbiert werden soll, keine Rücksicht zu nehmen ist. Da es vielmehr nur darauf ankommt, die Stammsubstanz im Organismus in bestimmten Darmabschnitten zu regenerieren, so steht die Frage der Haftfestigkeit des Acyls im Vordergrund. Es scheint so, als ob die bisher für den Verschluß der Hydroxylgruppen gewählten Acylreste entweder zu leicht oder zu schwer abspaltbar sind. Durch systematische Acylierungsversuche und pharmakologische Untersuchung der entstandenen Produkte muß versucht werden, ein Mittel zu finden, das im proximalen Teil des Dickdarms seine volle Wirksamkeit entfaltet. Solche Untersuchungen sind in vitro nur schwer durchführbar, und der klinische Versuch muß entscheiden.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit ist die Synthese einer Reihe acylierter Abführmittel aus Grundstoffen mit ursprünglich freier Hydroxylgruppe beschrieben und zwar von Derivaten des Phenolphthaleins, verschiedener Dioxyanthrachinone und des *2*,7-Dioxynaphthalins. Es wurde mit Absicht nicht nur 1,8-Dioxyanthrachinon in die Versuche einbezogen, sondern auch 1,4- und 1,5-Dioxyanthrachinon verwandt, denn es geht aus der Literatur hervor, daß die pharmakologische Untersuchung der isomeren Dioxyanthrachinone noch nicht abgeschlossen ist. Die im Tierversuch gemachten Beobachtungen können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, wie beispielsweise das Verhalten der Rufigallussäure zeigt, die im Tierversuch unwirksam ist, bei Menschen jedoch milde Abführwirkung hervorruft.

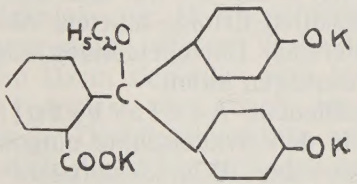
Diese Versuchsreihe läßt sich dahin erweitern, daß dem Acylrest bzw. der nach der Verseifung abgespaltenen Säure selbst eine zur Unterstützung der Darmentleerung erwünschte therapeutische Wirkung innewohnt. Naheliegend ist die Suche nach einer Säure, die selbst abführend wirkt. Hier kommt z. B. die Milchsäure in Frage. Weiter kann die durch den Acylrest bedingte Unterstützung des therapeutischen Effektes im Sinne der eingangs gebrachten Überlegungen eine baktericide Wirkung sein. Somit gelangt man zur Einführung des Restes von Säuren, die Desinfektionsmittel sind. Schließlich ist auch eine gleichzeitig krampflösende Wirkung zur Behebung von Darmspasmen von Interesse. Dieses Ziel hat H. P. Kaufmann durch Einführung des Benzyl-

restes in das Molekül des Phenolphthaleins und Dioxydiphenylisatins bisher nicht erreichen können [21]).

Spezieller Teil.

I. Versuche zur Synthese desinfizierender Abführmittel.

Bei der Synthetisierung desinfizierender Abführmittel wurde von den bekannten und viel angewandten Laxantia, dem Phenolphthalein und dem Diphenolisatin, ausgegangen. Zunächst wurde versucht, den Wasserstoff in der phenolischen Hydroxylgruppe durch Metalle zu ersetzen. Doch da das Phenolphthalein und auch das Diphenolisatin im Vergleich mit dem freien Phenol nur mehr ganz schwach saure Reaktion zeigen, ist es praktisch nicht möglich, Schwermetallsalze dieser Verbindungen zu gewinnen. Auch die von der I. G. Farbenindustrie in den Handel gebrachten Alkali- [22]) und Erdalkalisalze [23]) des Phenolphthaleins stellen nach neueren Untersuchungen [24]) keine einfachen Salze, sondern Aethylderivate von der Formel



dar.

Wie vorauszusehen, zeigten Versuche zur Gewinnung von Metallsalzen des Phenolphthaleins, die trotzdem unternommen wurden, nicht den gewünschten Erfolg. Dagegen gelang die Herstellung eines merkurierten Phenolphthaleins, das in der Literatur [25]) bereits beschrieben wurde. Diese Verbindung

---

21) Diss. Ritter, Jena, Arch. d. Pharmazie und Berich. d. Dtsch. Pharm. Ges. 267 S. 212 (1929).

22) D. R. P. 223968.

23) D. R. P. 223969 Zus. zu D. R. P. 223968.

24) Journ. Amer. Chem. Soc. 33 S. 59—70 (1911).

25) Journ. Amer. Chem. Soc. 42 S. 2355.

enthält das Quecksilber in ortho-Stellung zum Hydroxyl oder zum Chinonsauerstoff. Sie wurde pharmakologisch untersucht [26]) und zeigte bei syphilitischen Infektionen befriedigende Desinfektionskraft. Es wird nichts darüber ausgesagt, ob diese Verbindung auch Abführwirkung zeigt. Weitere Versuche, durch Bildung von Metallsalzen des Phenolphthaleins eine desinfizierende Komponente in das Molekül zu bringen, wurden aufgegeben.

Stilling beobachtete als erster, daß organische Farbstoffe z. T. erhebliche Desinfektionskraft zeigen. Sie werden aus ihrer Lösung durch bestimmte Bakterien gleichsam angezogen, sodaß diese sich stärker färben als nach der Konzentration der umgebenden Farbstofflösungen zu erwarten ist. Diese merkwürdige Erscheinung findet ihre Erklärung darin, daß lebende Zellen, wie in diesem Falle die Bakterien, manche Farbstoffe vermöge ihrer Lebenstätigkeit zu speichern verstehen. Man glaubte, daß auf diese Weise die Farbstoffe eine besonders kräftige Wirkung entfalten. Schon im Altertum hat man den blauen Indigo zur Heilung von Geschwüren empfohlen und verwandt. Nigeler zeigte, daß Indigo den Darm unzersetzt passiert. Man wollte ihn deshalb als Darmdesinfizienz verwenden. Doch R. Koberts machte die Feststellung, daß Indigo in fein verteiltem Zustande lokal von stark reizender Wirkung ist, sodaß die mit ihm gemachten Versuche nicht zu dem gewünschten Erfolge führten. Man sieht also, daß nur der klinische Versuch Entscheidendes über die Wirksamkeit der Farbstoffe aussagen kann.

Es sind verschiedene Azofarbstoffe als wirksame Desinfektionsmittel in den Arzneischatz eingeführt worden. Es sei nur erinnert an das Wunddesinfizienz p-Diacetylaminoazotoluol (Pellidol), sowie an das vom tetrazotierten Benzidin abgeleiteten Trypanrot, das sich als wirksam gegen Trypanosomeninfektion [27]) erwies. Ferner wirkt nach den Untersuchungen von E. Hayward [28]) das Aminoazotoluolazo-β-naphthol (Scharlachrot), wie auch Aminoazotoluol gut bei der Behandlung schwer epithelialisierender Wundflächen. Im allgemeinen sind die Azoverbindungen verhältnismäßig wenig untersucht worden. Dies ist wahrscheinlich auf ihr verschiedenes Verhalten in vitro und in vivo zurückzuführen, denn auch die hochwirksamen Azo-

---

[26]) J. Am. Med. Ass. 73, S. 1483 (1919).
[27]) Berl. Klin. Wochenschr. 1904 S. 329, 362.
[28]) Münch. Med. Wochenschr. Nr. 36 S. 1836 (1909).

farbstoffe töten in vitro Trypanosomen nicht ab, erst dem Organismus einverleibt, entfalten sie ihre Wirkung. Es hat sich gezeigt, daß die niedrig molekularen Azoverbindungen vor allem Blutgifte [29]) sind, während die komplizierter gebauten im allgemeinen für höhere Wirbeltiere, speziell Säugetiere ungiftig sind, nicht aber für niedere Lebewesen. Es gelingt leicht, für den Menschen giftige Azoverbindungen zu entgiften, wenn man eine Sulfosäuregruppe in das Molekül einführt.

Es war mir die Aufgabe gestellt, neue Azofarbstoffe des Phenolphthaleins und Diphenolisatins herzustellen. Versuche in dieser Richtung sind beim Phenolphthalein schon gemacht worden. Zwischen Oddo, Schestakoff, Nocken, Cosomo und Apostolo [30]) fand eine Auseinandersetzung über die Konstitution der Bisazo-phenolphthaleine statt. In der Schreibweise der Formeln dieser Verbindungen schließe ich mich der Anschauung von Oddo an, der den symmetrischen Bau des Moleküls vertritt. Es sind die Azogruppen ortho — ständig auf die beiden Phenolkerne verteilt, in denen die para-Stellung zum Phenylhydroxyl durch den Methankohlenstoff besetzt ist. Ferner wurden von Eichler [31]) Azofarbstoffe des Phenolphthaleins als neue Indikatoren in die Acidimetrie eingeführt. W. G. Christiansen [32]) stellte p-Arsinsäurebenzolazophthaleine her durch Kupplung der diazotierten p-Aminophenylarsinsäure mit Phthaleinen z. B. Phenolphthalein in alkalischer Lösung. Man ist geneigt, diesen Verbindungen, deren fünfwertiges Arsen im Darm sicherlich zum hochwirksamen dreiwertigem Arsen reduziert wird, nach der Ehrlich'schen Regel eine große Desinfektionskraft zuzuschreiben. Doch ergab der pharmakologische Versuch, daß bei all diesen Stoffen die trypanocide Wirkung sehr gering ist.

Um zu Stoffen zu gelangen, die möglicherweise die erwünschte Heilwirkung zeigen, wurden Phenolphthalein und Diphenolisatin mit diazotierten Anilin, p-Aminobenzoesäure und Naphthionsäure gekuppelt. Die Diazotierung nahm man in bekannter Weise vor, die Kupplung stets im alkalischen Medium. Der entstandene Farbstoff wurde aus der alkalischen Lösung mit Hilfe verdünnter Säuren ausgefällt. Die

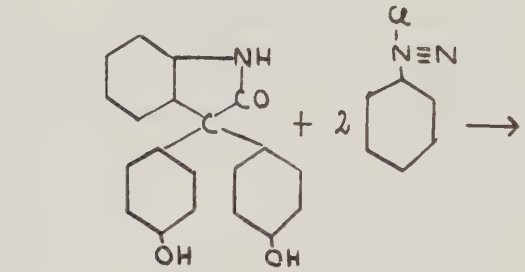
[29]) Zentralbl. f. d. Med. Wissensch. (1881) 705; Zeitschr. f. Physiol. Chem. 1 S. 244 (1877).

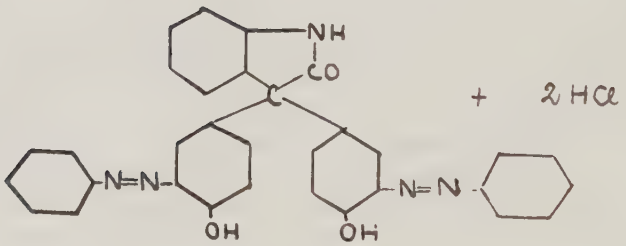
[30]) Gaz. Ch. ital. 42 II S. 204 (1912); 43 II S. 175 (1913); 44 I S. 393, 395 (1914); 45 II S. 187, 197 (1915); 47 I S. 331, 967 (1917); 51 I S. 60—64 (1921).

[31]) Zeitschr. f. Analyt. Chem. 79 S. 81—90.

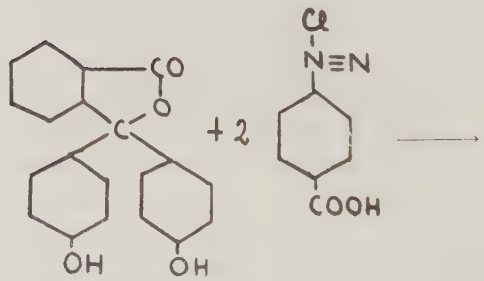
[32]) Journ. of the Americ. Chem. Soc. Bd. 47 S. 2244 (1925).

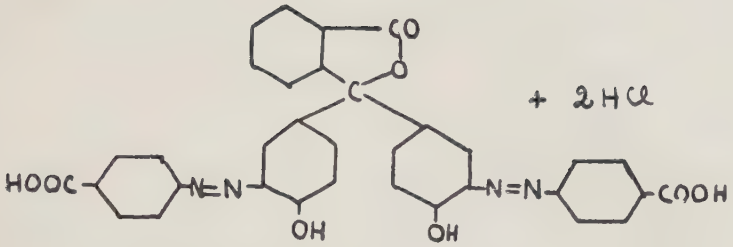
so erhaltenen Stoffe waren von mehr oder weniger intensiver Farbe. Sie waren nicht kristallin zu erhalten und mußten durch häufiges Umfällen gereinigt werden. Es wurden auf die durch nachstehende Formeln wiedergegebene Weise folgende Substanzen gewonnen:



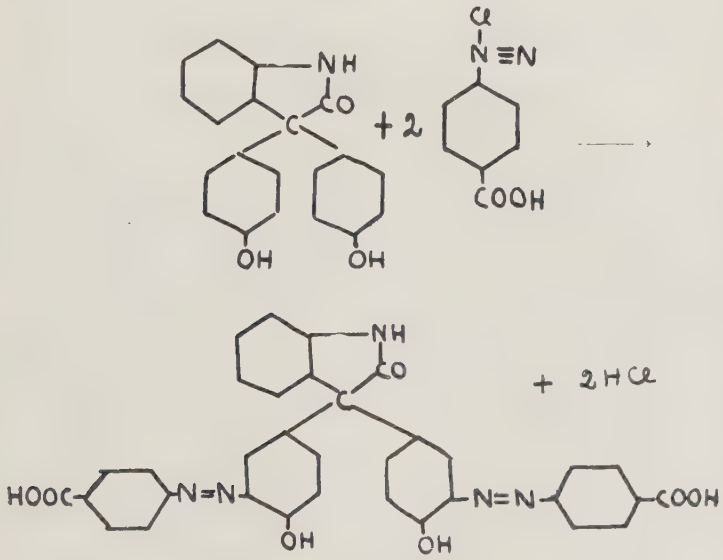


Di(-1 Azo-benzol-phenol)-isatin.
Bis-Benzolazodiphenolisatin.

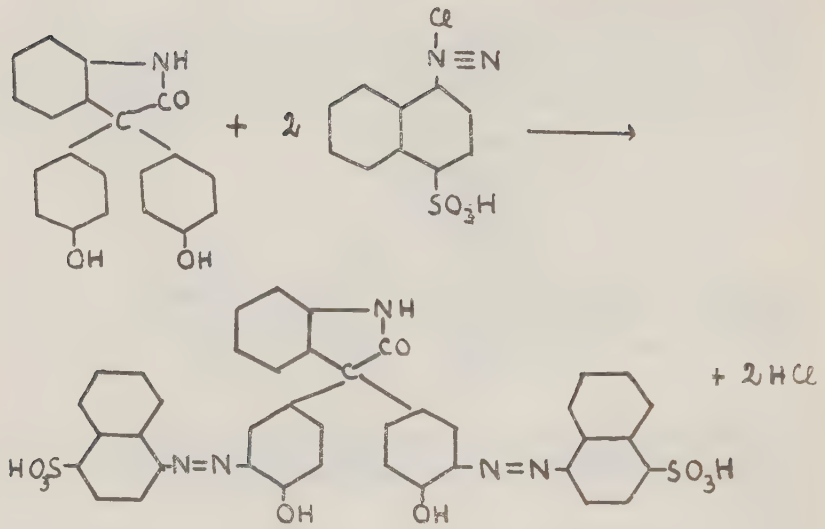




Di[-1 Azo(-benzol-4 carbonsäure)- phenol]-phthalein.
Bis-Benzoesäureazophenolphthalein.



Di[-1 azo(benzol-4 carbonsäure)-phenol]-isatin
Bis-Benzoesäureazodiphenolisatin.



Di[1 Azo(-naphthalin-4 suhosäure)-phenol]-
isatin.
Bis-Naphthalinsulfosäureazodiphenolisatin.

Bei letztgenanntem Versuch wurde die Naphthionsäure gewählt, um ein durch die Sulfosäuregruppe entgiftetes, wasserlösliches Produkt zu erhalten, die p-Aminobenzoesäure im Versuch 2 und 3, weil die Benzoesäure, die voraussichtlich im Organismus abgespalten wird, Desinfektionswirkung zeigt. — Es wurde der Versuch gemacht, Dinitrophenolphthalein, das sich nach der Methode von Hall[33]) leicht gewinnen läßt, zu reduzieren. Die entstandene Aminoverbindung sollte nach vorheriger Diazotierung mit desinfizierenden Stoffen gekuppelt werden. Doch da, wie auch schon von Hall beschrieben wurde, daß Diaminophenolphthalein sehr zur Zersetzung neigt, war selbst bei schnellem Arbeiten eine größere Menge dieser Verbindung nicht zu erhalten. Der Versuch, an Stelle des bekannten N-Benzyldiphenolisatins[34]) das N-p-Nitrobenzyldiphenolisatin herzustellen, dieses nach der Reduktion zu diazotieren und dann mit Stoffen stark desinfizierender Wirkung zu kuppeln, mußte aufgegeben werden, da das N-p-Nitrobenzyldiphenolisatin nicht hergestellt werden konnte.

[33]) Proceed. of the Chem. Soc. Vol. IX, N. 118—130 (1893).
[34]) Diss. Wulzinger, Jena 1929.

II. Acylierungsversuche.

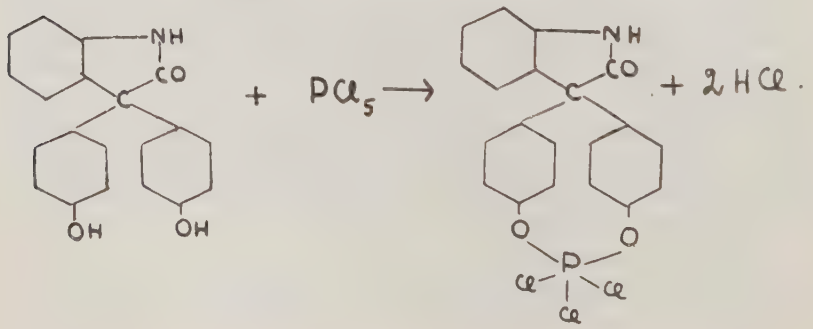
Die Gesichtspunkte, unter denen eine Acylierung von Abführmitteln erstrebt wurde, sind im allgemeinen Teil dieser Arbeit bereits geschildert worden. Als Grundstoffe wurden wieder Phenolphthalein und Diphenolisatin gewählt. Außerdem erschien es ratsam, die isomeren Dioxyanthrachinone und als Beispiel eines Dioxynaphthalins das 2,7-Dioxynaphthalin heranzuziehen. Bisher wurde von den synthetisch gewonnenen Dioxyanthrachinonen nur das Chrysazin (1,8-Dioxyanthrachinon) unter dem Namen Istizin als Arzneimittel angewandt. Die Beurteilung seiner Wirkung weichen sehr voneinander ab, es wird einerseits als reizloses Abführmittel empfohlen [35]), andererseits wird jedoch von unangenehmen Nebenwirkungen berichtet [36]). Ferner findet man die Angabe [37]), daß Rhabarbertabletten, die mit Phenolphthalein versetzt sind, besser wirken als 1,8-Dioxyanthrachinon. Am isolierten Darm und in situ vor dem Röntgenschirm lehrten die Versuche mit Istizin, daß dieses Mittel wie auch die anderen arzneilich wirksamen Anthrachinonderivate seinen Angriffspunkt an der Schleimhaut des Colons hat [38]). Daraus erklärt es sich, daß die Anthrachinonderivate kombiniert rein additiv wirken. E. Lenz [39]), der Beobachtungen am Colon-Bauchfenster machte, stellte fest, daß die Anthrachinonderivate als Einlauf genau so wirken wie vom Magen aus, es erfolgt eine leichte Hyperämie der Schleimhaut und keine Sekretionssteigerung. Die klinische Durchprüfung einer Reihe synthetisch dargestellter Oxyanthrachinone am Tier ergab bei einigen völlige Wirkungslosigkeit. Jedoch zeigte sich im Laufe der Zeit, worauf bereits bei der Besprechung der Rufigallussäure hingewiesen wurde, daß die im Tierversuch gemachten Erfahrungen sich nicht ohne weiteres auf den menschlichen Organismus übertragen lassen. Aus diesem Grunde ist eine erneute eingehende klinische Prüfung möglichst zahlreicher Anthrachinonderivate erwünscht. Deshalb wurden Acylderivate des Chinizarins und Anthrarufins neben solchen des Chrysazins hergestellt. Ferner wäre es interessant zu untersuchen, ob nicht auch dem 2,7-Dioxynaphthalin Abführwirkung zukommt. Da anzunehmen ist, daß diese Verbindung wie die Naphthole

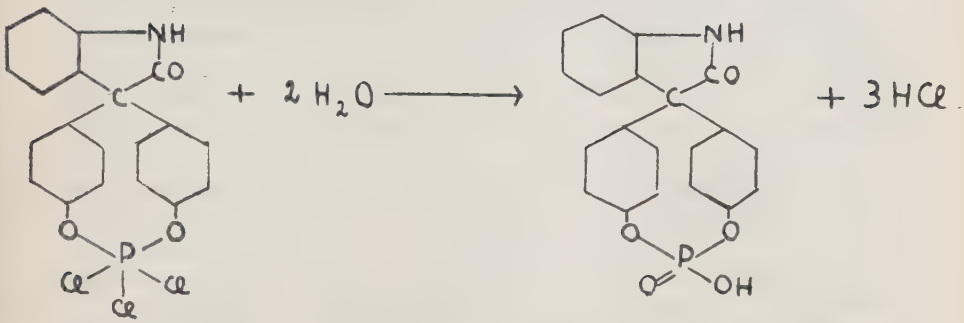
35) Apotheker Zeitg. 28, 271—272.
36) Münch. Med. Wochenschr. 75 S. 149.
37) Therap Monatshefte 33, 26. Jan.
38) Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 126 S. 48—62 (1927 Bern).
39) Arch. internat. de pharmacodyn. et de therapie 28 S. 75—157 (1924).

das Nierengewebe reizen wird, wurden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden, die freien Hydroxylgruppen durch Acylreste verschlossen.

a) Phosphorsäureester des Diphenolisatins.

Die Einführung der Reste anorganischer Säuren hat im allgemeinen eine Herabsetzung der Wirkung zur Folge. Mit der meist eintretenden größeren Wasserlöslichkeit (z. B. bei Sulfonierungen) ist eine schnellere Ausscheidung aus dem Organismus verknüpft. Wenn derartige Maßnahmen auch nicht mit dem Ziel der Acylierung der Abführmittel in Parallele zu setzen sind, so wurde trotzdem ein Versuch in dieser Richtung unternommen u. zw. durch Einführung der Phosphorsäure in das Molekül des Diphenolisatins. Die Phosphorsäureester von Phenolen sind, soweit es sich um neutrale Ester handelt, in Wasser wenig löslich. Man konnte daher erwarten, daß ein Phosphorsäureester des Diphenolisatins die Abführwirkung der Stammsubstanz noch zeigt. Die bisher klinisch untersuchten Phosphorsäureester der Phenole neigen im tierischen Gewebe zu autolytischem Zerfall, sodaß unter Mitwirkung des alkalischen Darmsaftes aus dem Phosphorsäureester des Diphenolisatins das letztere in Freiheit gesetzt werden wird und so im Darm seine Wirksamkeit entfalten kann. Ferner besteht die Möglichkeit, daß die regenerierte Phosphorsäure im Darmtraktus desinfizierend wirkt. Die Herstellung des gewünschten Diphenolisatinderivates gelang bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid in benzolischer Suspension auf das Diphenolisatin und nachheriger hydrolytischer Spaltung des zunächst entstandenen chlorhaltigen Reaktionsproduktes. Der Reaktionsverlauf dürfte folgendem Formelbild entsprechen:

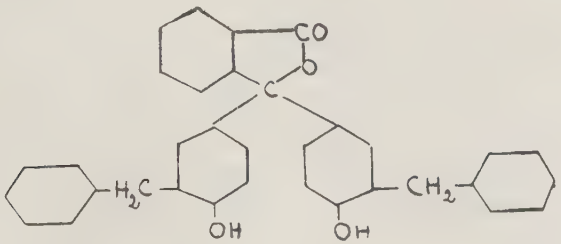




Der neue Stoff ist nicht zum Kristallisieren zu bringen, doch gelang es trotzdem, ihn rein darzustellen. Er ist in Wasser und organischen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Von wässriger Lauge wird er nur langsam angegriffen. Seine schwere Spaltbarkeit erscheint für die Abführwirkung wenig günstig.

b) Diäthylessigsäure-Derivate.

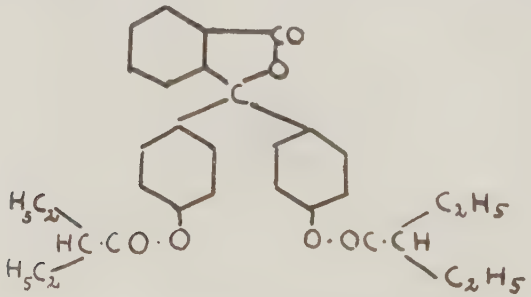
Bisher hat es nicht an Versuchen gefehlt, das Phenolphthaleinmolekül in der Weise zu verändern, daß eine krampflösende Wirkung neben der abführenden erreicht wird. So stellten H. P. Kaufmann und Ritter[40]) das o,o'-Dibenzylphenolphthalein her,



eine Verbindung, die durch die beiden Benzylreste theoretischen Überlegungen nach spasmolytische Wirkung zeigen müßte. Der klinische Versuch enttäuschte jedoch u. zwar wahrscheinlich deshalb, weil die Wasserlöslichkeit dieser Verbindung außerordentlich gering ist.

[40]) Dissert. Ritter, Jena.

Der Aethylrest ist als hypnophore Gruppe in der Arzneimittelsynthese altbekannt, und die Wirkung vieler gebräuchlicher Sedativa läßt sich auf die Anwesenheit dieser Gruppe zurückführen. Die Diäthylessigsäure, die den Aethylrest zweimal enthält, fand deshalb bei der Synthese von Stoffen mit beruhigender Wirkung gelegentlich Verwendung. Die Einführung des α-Bromdiäthylacetylrestes in das Molekül des Harnstoffs führte zum Adalin, das dann zum Abasin abgewandelt wurde, auch das Neuronal ist ein Derivat der α-Bromdiäthylessigsäure. Eingehende Versuche, die am hiesigen Institut angestellt wurden[41]), zeigten, daß die Haftfestigkeit des Diäthylacetyl-Restes weit größer ist, als diejenige vieler anderer Säurereste. Im Verfolg der von H. P. Kaufmann an der Acetylsalicylsäure entwickelten Gedankengänge[42]) konnte man bei den Diäthylessigsäurederivaten annehmen, daß nicht nur die Aethylgruppe, sondern auch der Karbonylrest dem Gesamtmolekül eine erhöhte narkotische Wirkung verleiht. Bei der Diäthylacetylsalicylsäure bestätigte sich diese Annahme. Wenn nun ein Abführmittel gleichzeitig hypnotisch wirkt, so besteht die Möglichkeit der Beruhigung bzw. Lähmung der überreizten Darmnerven. Es wäre somit eine Beseitigung von Darmspasmen auf dem gedachten Wege immerhin möglich. Im Verfolg dieser Arbeitshypothese stellte ich zunächst das Di-Diäthylacetylphenolphthalein dar.

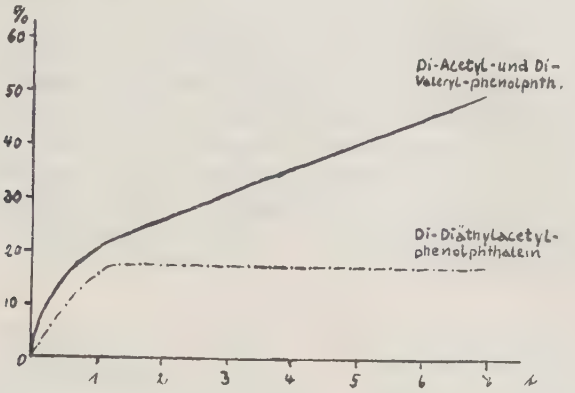


Es ließ sich in üblicher Weise durch Einwirkung des Säurechlorides auf Phenolphthalein mit oder ohne Pyridin als schön kristallisierter Stoff vom Schmp. 86° (unk.) gewinnen. Im Vergleich zum Diacetyl- und Divalerylphenolphthalein erweist es sich gegen die Einwirkung von Alkali

41) Diss. Engelsing, Münster 1934.

42) Arch. d. Pharm. u. Berich. d. Dtsch. Pharm. Gesellsch. 1927 S. 226.

beständiger. Bei Zimmertemperatur erfordert die Abspaltung der Acylreste geraume Zeit, doch ist der Unterschied in der Geschwindigkeit der Verseifung aus nachstehendem Diagramm klar erkennbar.



Bei der arzneilichen Darreichung darf angenommen werden, wenn eine Spaltung überhaupt erfolgt, daß diese im proximalen Teil des Darmes stattfindet. Die pharmakologische Untersuchung dieser Verbindung ist im Gange.

Bei dem Verschluß der Hydroxylgruppen in den Dioxyanthrachinonen ist darauf zu achten, daß die Acylierung vollkommen geschieht. Die Hydroxylgruppen dieser Verbindungen bilden, wenn sie in bestimmter Stellung zueinander stehen, Nebenvalenzen[43]) zwischen dem Chinonsauerstoff und dem Wasserstoff der Hydroxylgruppe aus, wodurch eine chemische Beeinflussung dieser Hydroxylgruppe, eine Art innerer Komplexbildung, hervorgerufen werden soll. Man glaubt jedoch[44]), daß die sog. Dimroth'schen Komplexe allein nicht zur Erklärung der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen in den isomeren Dioxyanthrachinonen genügen. Nach den Untersuchungen von O. A. Oesterle und E. R. Haugseth[45]) wird bei der Methylierung des Chrysazins mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Kalilauge in annähernd stöchiometrischen Verhältnissen ausschließlich der Monomethyläther gebildet, bei Dimethylsulfat im großen Über-

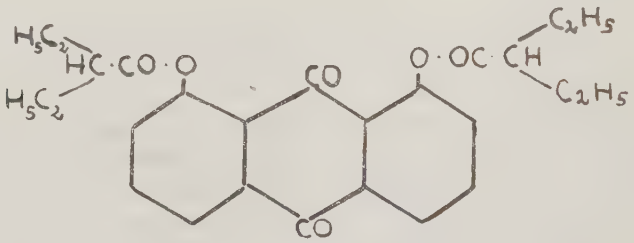
---

[43]) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 51 S. 1419; 54 S. 3020—34; Liebigs Annalen 398 S. 137.

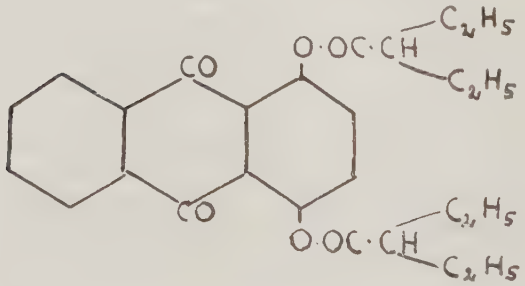
[44]) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 64 S. 1057—67.

[45]) Arch. d. Pharmaz. Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 253 S. 327—29.

schuß entsteht in der Hauptsache der Dimethyläther. Versucht man Chrysazin zu glukosilieren, so ist das nur bei der Hydroxylgruppe in der Stellung 8 möglich[46]). Wenn auch die Acylierung mit diesen eben genannten Reaktionen kaum in Parallele zu setzen ist, so wurde doch, um beide Hydroxylgruppen zu verschließen, von vornherein mit einem Überschuß des Säurechlorides und zwar in Pyridin gearbeitet. Es konnte jedoch bald festgestellt werden, daß bei den jeweils geeigneten Reaktionsbedingungen eine vollständige Veresterung der Hydroxylgruppen ohne weiteres möglich war. Auf diese Weise veresterte ich im Chrysazin, Chinizarin, Anthrarufin und 2,7-Dioxynaphthalin die phenolischen Hydroxylgruppen mit Diäthylacetylchlorid und erhielt dabei folgende schön kristallisierte Verbindungen:

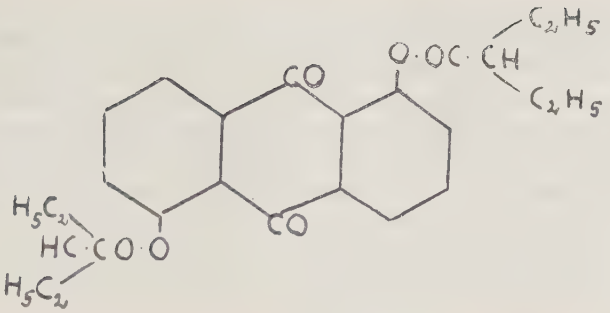


Di-Diäthylacetylchrysazin.

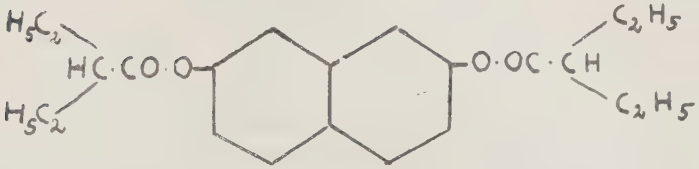


Di-Diäthylacetylchinizarin.

[46]) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 64 S. 1057—67.



Di-Diäthylacetylanthrarufin.



Di-Diäthylacetyl-2,7-dioxynaphthalin.

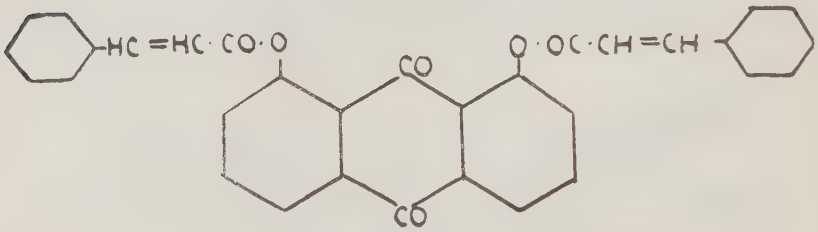
c) Cinnamoyl-Derivate.

In einer anderen Versuchsreihe wurden die phenolischen Hydroxylgruppen des Chrysazins, Chinizarins und 2,7-Dioxynaphthalins mit Zimtsäurechlorid verestert. Die bei der Verseifung dieser Verbindungen frei werdende Zimtsäure ist von schwach baktericider Wirkung. Landerer[47]) erzielte mit Zimtsäure Erfolge bei Behandlung der Tuberkulose, er glaubte, daß ihre Wirksamkeit auf Anwesenheit der Doppelbindung zurückzuführen wäre. Der Cinnamoyl-p-oxyphenylharnstoff (Elbon), der nach der Resorption im Verdauungstraktus Zimtsäure abspaltet, wird bei Pneumonie und ebenfalls bei Tuberkulose angewandt[48]). Die Zimtsäureester des Phenols, Guajakols, p- und o-Kresols rufen auf der Haut starke lokale Reizungen, sowie Entzündungen hervor, sodaß sie für antiseptische Streupulver im

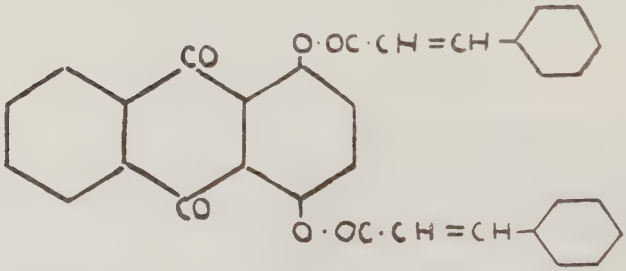
47) Landerer: Behandl. d. Tuberkulose mit Zimtsäure.

48) Prog. Med. 1913 Nr. 45; Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 20 S. 311.

Gegensatz zum ungiftigen m-Kresolzimtsäureester[49]) keine therapeutische Verwendung finden. Es ist somit anzunehmen, daß bei den Zimtsäureestern der vorgenannten Oxyanthrachinone und des Dioxynaphthalins neben dem Verschluß der gewebsreizenden Hydroxylgruppen und der damit verbundenen protrahierten Wirkung des entsprechenden Stoffes sich nach der Verseifung eine baktericide Wirkung durch die in Freiheit gesetzte Zimtsäure erzeugen läßt. Die so gewonnenen Substanzen waren kristalliner Natur, ihre Struktur wird durch folgende Formeln wiedergegeben:



Di-Cinnamoylchrysazin.



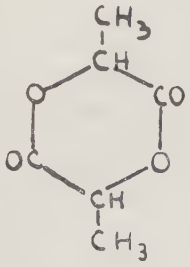
Di-Cinnamoylchinizarin.

Di-Cinnamoyl-2,7-dioxynaphthalin.

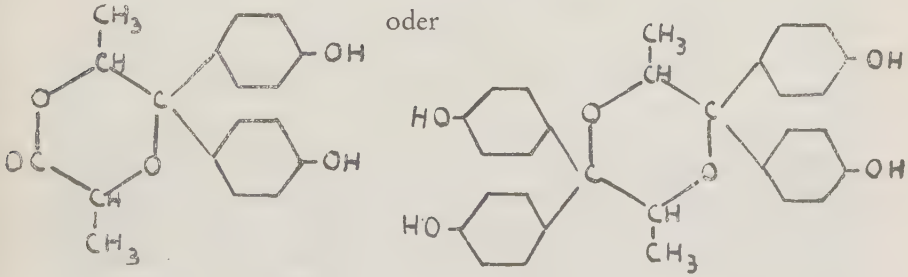
49) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 14 S. 178, 1769.

d) Einführung der Reste von Oxysäuren

Die Milchsäure zeigt neben baktericider Eigenschaft laxierende Wirkung, was nach Genuß milchsäurereicher Getränke (z. B. mancher Biere) zu beobachten ist. Wenn man Milchsäure auf etwa 250° erhitzt[50]), geht sie unter Wasserabspaltung über in das cyclische Laktid.



Man kann diese Verbindung auch erhalten durch Erhitzen von α-brompropionsaurem Natrium[51]). Laktid findet Verwendung bei der Herstellung von Backpulvern[52]) und bei einem Gerbverfahren der Firma Boßhard und Strauß in Bitterfeld[53]). Es wurde nun versucht, Laktid mit Phenol zu kondensieren, in der Hoffnung, daß je nach der Menge des zugesetzten Phenols Verbindungen folgender Struktur entstehen würden:

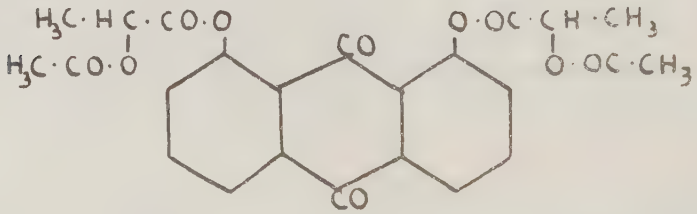


Da solche Stoffe die „laxative" Bis-(oxyphenyl-)methylen-Gruppe ein oder zwei Mal enthalten können, würden sie sicher-

50) Liebigs Annalen 7 S. 43; 70 S. 245.
51) Liebigs Annalen 279, S. 71.
52) D. R. P. 250413 Kl. 2 c.
53) D. R. P. 380593 Kl. 28 a.

lich wirksame Laxantien darstellen. Die mit Hilfe von Zinntetrachlorid und konzentrierter Schwefelsäure gemachten Versuche zur Gewinnung dieser Substanzen führten jedoch stets zu schwarz-grauen, amorphen Stoffen harzartiger Beschaffenheit. Offenbar hatten Reaktionen stattgefunden, deren Klarstellung ein eingehenderes Studium notwendig macht.

In folgendem Versuch wurde dazu übergegangen, die phenolischen Hydroxylgruppen des 1,8-Dioxyanthrachinons mit Acetylmilchsäurechlorid in Reaktion zu bringen. Milchsäurechlorid läßt sich nicht herstellen [54]), jedoch ist es leicht möglich, das Acetylmilchsäurechlorid zu gewinnen, das nach vollendeter Verseifung Milchsäure zurückbildet. Diese Verseifung wird im Organismus aller Voraussicht nach erst im alkalischen Darmsaft geschehen, sodaß die Milchsäure neben dem regenerierten Laxans ihre Wirksamkeit entfalten kann. Acetylmilchsäurechlorid ist sehr reaktionsfähig und läßt sich im Beisein des katalytisch wirksamen Pyridins mit Chrysazin umsetzen unter Bildung folgender Verbindung:

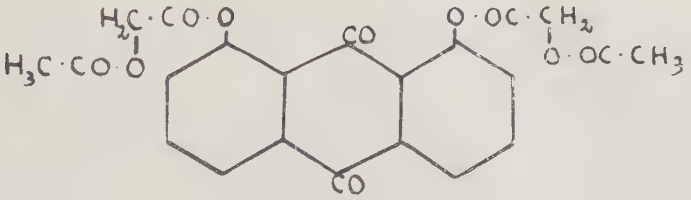


Di-Acetyllaktylchrysazin.

Auf Grund der Ähnlichkeit im Bau des Moleküls liegt die Vermutung nahe, daß Glykolsäure und Milchsäure gleichartige physiologische Wirkungen zeigen werden. Untersuchungen dieser Art sind bisher nicht gemacht worden. Wie die Milchsäure ist auch die Glykolsäure nicht befähigt, ein Chlorid zu bilden, bei Versuchen zu seiner Herstellung entsteht stets mono-Chloracetylchlorid. Man wählt hier wie bei der Milchsäure den Umweg über das Acetylglykolsäurechlorid, das sich nach der Vorschrift von Anschütz und Bertram [55]) in geringer Menge gewinnen läßt.

54) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 37 S. 3971.
55) Bericht d. Dtsch. Chem. Ges. 36 S. 466.

Götting[56]) ist es durch Abänderung des Herstellungsverfahrens gelungen, die Ausbeute etwas besser zu gestalten. Das so erhaltene Säurechlorid läßt sich durch Wasser leicht zersetzen, die dabei erhaltene Acetylglykolsäure ist aber gegen Wasser so unempfindlich, daß sie sich daraus unzersetzt umkristallisieren läßt. Unter Mitwirkung von Pyridin erhält man nach längerer Einwirkung aus Acetylglykolsäurechlorid und Chrysazin



Di-Acetylglykolylchrysazin

in Form hellgelber Kristalle.

Die in vorliegender Arbeit gewonnenen Acylderivate wurden zur Feststellung der relativen Haftfestigkeit des Acylrestes der vergleichenden Verseifung bei Zimmertemperatur unterzogen. Bei einer Substanzmenge von etwa 0,3 gr wurden als Verseifungsflüssigkeit je 100 ccm einer 1/40 n Natronlauge gewählt, nachdem zuvor die Substanzen mit Alkohol gut durchfeuchtet waren. Die im Abstand von je einer Stunde gemachten Rücktitrationen ergaben, daß der Acetylmilchsäurerest am wenigsten fest haftet, dann folgen der Acetylglycolsäure- und der Diäthylessigsäurerest, am schwersten waren die Cinnamoylverbindungen verseifbar. Das Ergebnis der Verseifungsversuche läßt sich in vergleichenden Kurven nicht darstellen, da sich bei den Derivaten der acetylierten Oxysäuren die Abspaltung des Gesamtsäurerestes und die Verseifung desselben zur freien Oxysäure überlagern.

Eine systematische pharmakologische und klinische Prüfung der neuen Stoffe ist in Angriff genommen worden. Sie muß zeigen, ob die den vorliegenden Untersuchungen zugrunde liegenden Arbeitshypothesen erfolgreich sind oder nicht.

56) Diss. Götting, Jena.

Experimenteller Teil.

I. Versuche zur Synthese desinfizierender Abführmittel.

Di-(1 Azo-benzol-phenol-)isatin.

Bis-Benzolazodiphenolisatin.

Zu einer Lösung von 3,17 g Diphenolisatin in Natronlauge gibt man eine Phenyldiazoniumchloridlösung, die durch Diazotierung von 1,86 g Anilin erhalten wurde. Der aus der alkalischen Lösung durch Ausfällen mit verdünnter Salzsäure erhaltene Farbstoff erwies sich nach wiederholtem Umfällen und Trocknen als ein amorpher, braunroter, schwer benetzbarer Stoff. In Wasser und Petroläther war er unlöslich, in Ammoniak, Natriumkarbonatlösung, wässriger Lauge, Aether, Alkohol und Tetrachlorkohlenstoff löste er sich wenig, in alkoholischer Lauge, Eisessig, Benzol, Nitrobenzol und Chloroform dagegen leicht.

0,0496 g Subst. : 0,1332 g CO_2, 0,0197 g H_2O
$C_{32}H_{23}O_3N_5$ Ber. : C 73,12%, H 4,41%.
Gef. : C 73,24%, H 4,45%.

Di-[1 Azo-(benzol-4karbonsäure-)phenol-]phthalein.

Bis-Benzoesäureazophenolphthalein.

Eine Lösung von 5.5 g p-Aminobenzoesäure in verdünnter Salzsäure wird unter starker Kühlung durch langsames Zutropfen einer gut gekühlten Natriumnitritlösung diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung gibt man unter Umrühren vorsichtig in eine eisgekühlte Lösung von 6.3 g Phenolphthalein in Natronlauge. Aus der Farbstofflösung fällt man das Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure aus und reinigt es durch wiederholtes Umfällen. Nach dem Filtrieren wird es bei 90—100° im Trockenschrank getrocknet und dann pulverisiert. Es ist von braunroter Farbe und amorpher Beschaffenheit. Die Verbindung ist fast unlöslich in Wasser, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff, wenig löslich in Benzol und Chloroform, löslich in Aethanol, Aceton und Eisessig und leicht löslich in Natriumkarbonatlösung, Natronlauge und Ammoniak mit gelbroter Farbe.

0,0689 g Subst. : 0,1684 g CO_2, 0,0228 g H_2O
$C_{34}H_{22}O_8N_4$ Ber. : C 66,43%, H 3,61%.
Gef. : C 66,6 %, H 3,7 %.

Di-[1 Azo-(benzol-4karbonsäure-)phenol-] isatin.

Bis-Benzoesäureazodiphenolisatin.

5,5 g p-Aminobenzoesäure werden in verdünnter Salzsäure gelöst und diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung gibt man unter Eiskühlung zu einer Lösung von 6,34 g Diphenolisatin in 10%iger Natronlauge und achtet darauf, daß während der Kupplungsreaktion das Reaktionsgemisch alkalisch bleibt. Den entstandenen Farbstoff fällt man mit verdünnter Salzsäure aus, preßt ihn ab und wäscht ihn solange mit Wasser aus, bis das Waschwasser keine Reaktion auf Cl' mehr gibt. Die entstandene Verbindung stellt nach dem Trocknen bei 90° einen braunroten amorphen Stoff dar, der unlöslich ist in Benzol, Petroläther, Toluol und Tetrachlorkohlenstoff, in Spuren löslich in Wasser und Chloroform, löslich in Eisessig und leicht löslich in Natriumkarbonatlösung, Ammoniak, Natronlauge, Aceton und Aethanol.

0,0538 g Subst. : 0,1315 g CO_2, 0,0183 g H_2O
$C_{34}H_{23}N_5O_7$ Ber. : C 66,54%, H 3,78%.
Gef. : C 66,66%, H 3,81%.

Di-[1 Azo-(naphthalin-4sulfosäure-) phenol-]isatin.

Bis-Naphthalinsulfosäureazodiphenolisatin.

8,92 g Naphthionsäure werden in einer Lösung von 5,72 g wasserhaltiger Soda in 50 ccm Wasser gelöst. Hierzu gibt man eine Lösung von 3 g Natriumnitrit und tropfenweise unter Eiskühlung 50 ccm einer verdünnten Salzsäure, die 10 g 36%ige Salzsäure enthält. Diese Lösung wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 6,34 g Diphenolisatin in 10%iger Natronlauge gegeben. Der entstandene Farbstoff wird mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, durch Umfällen gereinigt und nach dem Abfiltrieren getrocknet. Er ist von braunschwarzer Farbe und unlöslich in Aether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol und Chloroform. In Spuren löst er sich in Aceton und Essigester, wenig in Alkohol und Eisessig, leicht mit dunkelroter Farbe in Wasser,

heißer Natriumbikarbonat- und Natriumkarbonatlösung, ferner in kalter Natronlauge und in Ammoniak.

0,0641 g Subst. : 0,1433 g CO_2, 0,0205 g H_2O
$C_{40}H_{27}O_9N_5S_2$ Ber. : C 61,12%, H 3,47%.
Gef. : C 60,97%, H 3,58%.

II. Acylierungsversuche.

Diphenolisatinphosphorsäureester.

Zu einer auf 70° erwärmten Lösung von 5 g Phosphorpentachlorid in 50 ccm Benzol gibt man unter lebhaftem Rühren 3 g fein pulverisiertes, gut getrocknetes Diphenolisatin. Man hält diese Mischung eine Stunde lang unter kräftigem Rühren auf 70°, wobei sich Salzsäuregas entwickelt. Dann wird das Benzol abdestilliert, der getrocknete Rückstand mit Wasser angerieben, abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Nachdem das Reaktionsgemisch getrocknet ist, wird es in der Wärme mit viel Alkohol digeriert, der in Alkohol unlösliche Rückstand ist der gesuchte Stoff. Er ist unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, löslich in Laugen.

0,0507 g Subst. : 0,1171 g CO_2, 0,0174 g H_2O
0,2862 g Subst. : 0,0840 g $Mg_2P_2O_7$
$C_{20}H_{14}O_5NP$ Ber. : C 63,29%, H 3,72%, P 8,187%.
Gef. : C 63,0 %, H 3,84%, P 8,181%.

Di-Diäthylacetylphenolphthalein.

3,2 g Phenolphthalein werden 2 Stunden lang bei 120° im Trockenschrank, dann im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet und in einem Kölbchen, das mit einem mit Calciumchloridröhrchen versehenen Stopfen verschlossen ist, mit 3,5 g Diäthylacetylchlorid etwa 5 Stunden lang auf 100° erhitzt. Das unverbrauchte Säurechlorid wird im Vakuum abdestilliert. Es hinterbleibt eine zähflüssige, gelbliche, durchscheinende, klebrige Masse. Sie ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser und schwer löslich in Laugen unter Verseifung. Zur Reinigung wird die Verbindung in Aether gelöst und mit Natriumbikarbonatlösung, der etwas Natriumkarbonat zugesetzt ist, ausgewaschen. Man wäscht die ätherische Lösung mit Wasser nach und trocknet sie über

Calciumchlorid. Die so vorbereitete Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Aus Methanol kann das Diäthylacetylphenolphthalein in Form rein weißer Kristalle, die sich zu kugeligen Aggregaten zusammenschließen, erhalten werden. Schmp. 86° (unk.).

0,0581 g Subst. : 0,1591 g CO_2, 0,0352 g H_2O
$C_{32}H_{34}O_6$ Ber. : C 74,67%, H 6,66%.
Gef. : C 74,68%, H 6,78%.

Di-Diäthylacetylchrysazin.

Zu einer erwärmten Lösung von 2,4 g 1,8-Dioxyanthrachinon in 10 ccm Pyridin gibt man unter Umschütteln 2,7 g Diäthylacetylchlorid. Nach kurzem Erhitzen über kleiner Flamme oder 4-stündigem Erhitzen in siedendem Wasserbade wird das Reaktionsgemisch in Aether aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure so lange versetzt, bis alles Pyridin als Hydrochlorid in Lösung gegangen ist, dann nacheinander mit Wasser, Ammoniak und schließlich wieder mit Wasser gewaschen. Die getrocknete ätherische Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand in der Wärme in Alkohol gelöst. Beim Erkalten kristallisiert ein grünlichgelber Stoff in langen, seidigen Kristallnadeln aus. Er ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Eisessig, Chloroform, Petroläther und Benzol, in der Wärme löslich in Natronlauge unter allmählicher Verseifung. Schmp. 100° (unk.).

0,0525 g Subst. : 0,1375 g CO_2, 0,0302 g H_2O
$C_{26}H_{28}O_6$ Ber. : C 71,52%, H 6,47%.
Gef. : C 71,43%, H 6,44%.

Di-Diäthylacetylchinizarin.

2,4 g 1,4-Dioxyanthrachinon werden in 3 ccm Pyridin gelöst, zu der noch warmen Lösung gibt man 2,7 g Diäthylacetylchlorid, schüttelt um und läßt das Reaktionsgemisch eine Viertelstunde lang unter Eiskühlung stehen. Nun löst man das Reaktionsprodukt in Aether, wäscht das Pyridin mit verdünnter Salzsäure heraus, wäscht die ätherische Lösung mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser nach, trocknet alsdann die Lösung mit Calciumchlorid und dunstet den Aether ab. Der hinterbleibende Rückstand kristallisiert beim Stehen. Er wird durch Umkristallisieren aus Aethanol in Form lichtgelber, nadelförmiger Kristalle rein erhalten. Er ist in Sodalösung nur wenig

unter Verseifung löslich. Von warmer Natronlauge wird er verseift. Er ist ferner löslich in Aether und leicht löslich in Aethanol, Ligroin, Benzol, Eisessig, Essigester, Chloroform und Aceton. Schmp. 112° (unk.).

0,0520 g Subst. : 0,1362 g CO_2, 0,0296 g H_2O
$C_{26}H_{28}O_6$ Ber. : C 71,52%, H 6,47%.
Gef. : C 71,44%, H 6,37%.

Di-Diäthylacetylanthrarufin.

Zu einer Lösung von 0,8 g 1,5-Dioxyanthrachinon in Pyridin gibt man 0,9 g Diäthylacetylchlorid und erwärmt kurze Zeit. Dann arbeitet man auf wie üblich. Nach dem Abdunsten des getrockneten Aethers hinterbleibt ein Rückstand, der beim Erkalten kristallin erstarrt. Das hellgelbe Reaktionsprodukt wird durch Umkristallisieren aus Aethanol gereinigt. Es ist in Spuren löslich in Ammoniak und in Sodalösung unter teilweiser Verseifung, leichter löslich unter allmählicher Verseifung in warmer Natronlauge, löslich in Aethanol, Aether, Ligroin und Eisessig, leicht löslich in Benzol, Essigester, Chloroform und Aceton. Schmp. 138° (unk.).

0,0538 g Subst. : 0,1410 g CO_2, 0,0310 g H_2O
$C_{26}H_{28}O_6$ Ber. : C 71,52%, H 6,47%.
Gef. : C 71,48%, H 6,45%.

Di-Diäthylacetyl-2,7-Dioxynaphthalin.

1,6 g 2,7-Dioxynaphthalin werden mit 2,7 g Diäthylacetylchlorid in einem mit einem Calciumchloridröhrchen verschlossenen Kölbchen über kleiner Flamme so lange erwärmt, bis unter Entwicklung von Salzsäuregas eine klare Lösung entstanden ist. Nun erwärmt man das Reaktionsgemisch weiter im luftverdünnten Raum auf dem Wasserbad, um die gebildete Salzsäure völlig zu entfernen. Nach dem Erkalten kristallisiert das Reaktionsgemisch beim Stehen auf Eis in strahlig angeordneten weißen Kristallblättchen. Es wurde gereinigt durch Umkristallisieren aus verdünntem Aethanol. Der entstandene Stoff ist zum Unterschied vom Ausgangsprodukt unlöslich in Wasser, doch leicht löslich in Ligroin und Schwefelkohlenstoff, ferner löst er sich leicht in Aethanol, Methanol, Aether, Eisessig, Chloroform, Essigester, Benzol und Aceton. Schmp. 42° (unk.).

0,0568 g Subst. : 0,1545 g CO_2, 0,0406 g H_2O
$C_{22}H_{28}O_4$ Ber. : C 74,11%, H 7,92%.
Gef. : C 74,18%, H 7,99%.

Di-Cinnamoylchrysazin.

Zur Lösung von 2,4 g 1,8-Dioxyanthrachinon in Pyridin gibt man 3,4 g Zimtsäurechlorid. Nach kurzem, kräftigem Umschütteln gießt man das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure, um das Pyridin als Hydrochlorid zu entfernen. Man filtriert das Rohprodukt ab, wäscht den Rückstand mit Natriumbicarbonatlösung und dann so lange mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Das entstandene Di-Cinnamoylchrysazin ist sehr schwer löslich in Aethanol, Eisessig, Petroläther und Aceton, es löst sich in der Wärme in Benzol, Toluol und Essigester. Es ist leicht löslich in kaltem Chloroform; warme Natronlauge löst die Verbindung allmählich unter Verseifung. Ammoniak, Natriumkarbonat- und Natriumbikarbonatlösung greifen das Produkt nicht an. Es wurde aus heißem Toluol umkristallisiert und bildet kleine, gelbliche Kristalle. Schmp. 224—225° (unk.).

0,0608 g Subst. : 0,1712 g CO_2, 0,0220 g H_2O
$C_{32}H_{20}O_6$ Ber. : C 76,77%, H 4,03%.
Gef. : C 76,79%, H 4,05%.

Di-Cinnamoylchinizarin.

1,2 g 1,4-Dioxyanthrachinon werden unter Erwärmen in Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1,7 g Zimtsäurechlorid und erwärmt unter Umschütteln einige Zeit (etwa 5 Minuten lang) auf kleiner Flamme. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches entfernt man das Pyridin in üblicher Weise. Der verbleibende Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Xylol gereinigt, es fallen kleine, hellgelbe Kristalle aus. Diese Verbindung ist unlöslich in Wasser, Natriumbikarbonat- und Natriumkarbonatlösung. Sie wird durch Natronlauge in der Wärme in Spuren verseift. Wenig löst sie sich in Benzol und Toluol, reichlicher in warmen Xylol und Eisessig, sowie in kaltem Chloroform. Schmp. 226° (unk.).

0,0528 g Subst. : 0,1480 g CO_2, 0,0193 g H_2O
$C_{32}H_{20}O_6$ Ber. : C 76,77%, H 4,03%.
Gef. : C 76,45%, H 4,09%.

Di-Cinnamoyl-2,7-dioxy-naphthalin.

1,7 g Zimtsäurechlorid werden zu einer Lösung von 0,8 g 2,7-Dioxynaphthalin in 3 ccm Pyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa 5 Minuten lang auf kleiner Flamme erwärmt. Dann kühlt man ab und reinigt nach Entfernung des Pyridins als Pyridinhydrochlorid das verbleibende Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Xylol. Di-Cinnamoyl-2,7-Dioxynaphthalin ist fast unlöslich in Natronlauge, wenig löslich in Aethanol, Aether, Ligroin und Eisessig, löslich in Benzol und Xylol und leicht löslich in Chloroform. Schmp. 181° (unk.).

0,0564 g Subst. : 0,1652 g CO_2, 0,0238 g H_2O
$C_{28}H_{20}O_4$ Ber. : C 79,97%, H 4,79%.
Gef. : C 79,88%, H 4,72%.

Di-Acetyllactylchrysazin.

Zu der erwärmten Lösung von 2,4 g 1,8-Dioxyanthrachinon in 5 ccm Pyridin fügt man nach und nach 3,1 g Acetylmilchsäurechlorid, schüttelt etwa eine Minute lang und entfernt aus der ätherischen Lösung des Reaktionsgemisches das Pyridin durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure. Dann wäscht man solange mit Wasser nach, bis das abfließende Waschwasser nicht mehr sauer reagiert. Nach dem Ablassen der wässrigen Schicht befreit man die zuvor getrocknete ätherische Lösung auf dem Wasserbade vom Aether. Die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhaltenen hellgelben, kleinen Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von 151° (unk.), sie begannen bei 137° zu erweichen. Der neue Stoff ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in Aether und Ligroin, leicht löslich in Alkohol, Benzol, Toluol, Xylol, Chloroform, Aceton, Eisessig und Essigester, unter langsamer Verseifung löslich in Ammoniak, Natriumbikarbonat- und Natriumkarbonatlösung und unter rascher Verseifung in Natronlauge.

0,0624 g Subst. : 0,1408 g CO_2, 0,0250 g H_2O
$C_{24}H_{20}O_{10}$ Ber. : C 61,52%, H 4,31%.
Gef. : C 61,54%, H 4,48%.

Di-Acetylglykolylchrysazin.

Man gibt zu der erwärmten Lösung von 2,4 g 1,8-Dioxyanthrachinon in 5 ccm Pyridin etwas mehr als die zur vollständigen Acylierung notwendige Menge Acetylglykolsäure-

chlorid (etwa 3,5 g) und erwärmt während 8 Stunden im siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure, dann zur Entfernung des überschüssigen Säurechlorides mit Natriumbikarbonatlösung und zuletzt wieder mit Wasser. Der Stoff wird durch Umkristallisieren aus Xylol gereinigt. Er ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Aethanol und Ligroin, unter Verseifung in der Wärme wenig löslich in Ammoniak, Natriumbikarbonat- und Natriumkarbonatlösung, dagegen leicht löslich in Natronlauge, in der Wärme löslich in Benzol, Eisessig, Essigester, Chloroform und Aceton. Schm. 186° (unk.) unter Braunfärbung.

0,0584 g Subst. : 0,1281 g CO_2, 0,0198 g H_2O
$C_{22}H_{16}O_{10}$ Ber. : C 59,98%, H 3,66%.
Gef. : C 59,82%, H 3,79%.

Vorliegende Arbeit wurde unter Leitung des Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann im Institut für Pharmazie und chemische Technologie der Wilhelms-Universität in Münster i. W. ausgeführt.

Dem Herrn Direktor des Instituts, Herrn Prof. Dr. H. P. Kaufmann, danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für das mir stets entgegengebrachte fördernde und wohlwollende Interesse.

Lebenslauf.

Am 27. Juli 1907 wurde ich, Johanna, Henriette Berta Filmer, in Essen als Tochter des Betriebstechnikers Heinrich Filmer und seiner Ehefrau Berta geb. Bärthlein geboren. Dort besuchte ich zunächst 4 Jahre lang die Volksschule und danach die Luisenschule (Städtisches Lyzeum und Oberlyzeum), an der ich 1927 die Reifeprüfung ablegte. Im April des gleichen Jahres trat ich in die Rehapotheke in Köln als Apothekenpraktikantin ein. Nach einem zweiten Lehrjahr in der Jesuitenapotheke in Köln bestand ich im April 1929 das Vorexamen und konditionierte danach ein Jahr lang in der Südapotheke in Essen. Nach einem Semester Studium an der Hamburgischen Universität siedelte ich zur Wilhelms-Universität in Münster i. W. über, wo ich im April 1932 das Staatsexamen machte. Im Herbst des gleichen Jahres begann ich bei Herrn Prof. Dr. Kaufmann vorliegende Arbeit. Am 22. April 1934 wurde mir die Approbation als Apothekerin erteilt.

Meine Lehrer waren

in Hamburg: die Herren Professoren Irmscher, Kister, Koch, Neumann, Nocht, Rabe, Remy, Winkler;

in Münster: die Herren Professoren Benecke, von Bruchhausen, Hannig, Kaufmann, Ley, Schenck, Schmidt u. Priv.-Doz. Dr. Langenbeck.